

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

No English title available.

Patent Number: DE4002257
Publication date: 1991-08-01
Inventor(s): TOMKA IVAN DR (CH); SALA ROBERT DIPLO CHEM (CH)
Applicant(s): TOMKA IVAN (CH)
Requested Patent: DE4002257
Application Number: DE19904002257 19900126
Priority Number (s): DE19904002257 19900126
IPC Classification: A01N25/26; A61K9/36; B01J2/30; B01J13/02; C09B67/08; C09D103/02; C11D3/22; C11D17/00
EC Classification: A61K9/16H6F, A61K47/36, A23L1/22B2
Equivalents: AU633685, AU7053191, CA2050599, CN1055294, EP0468003 (WO9111178), B1, ES2064078T, JP4505418T, WO9111178

Abstract

In order to encapsulate or coat one or more active substances with a material, a mixture is used as the encapsulating or coating material which consists of substantially natural starch and at least one agent which at least partly swells the starch and which, for the encapsulation or coating, is mixed with the active ingredient and at least one emulsifier. Preferably also added to the swollen starch plus active ingredient during mixing is at least one oily substance which substantially cannot form a homogeneous mixture or with which substantially no phase intermixing takes place between the oil and the swollen starch. Mixing the swelling agent, emulsifier, oily substance and natural starch with the active ingredient is preferably carried out at elevated temperature in a mixing device such as a mixer, kneader or extruder.

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 40 02 257 A 1

⑯ Int. Cl. 5:
B 01 J 13/02

B 01 J 2/30
C 09 D 103/02
C 11 D 3/22
A 01 N 25/26
C 09 B 67/08
C 11 D 17/00
A 61 K 9/36
// C07C 31/22,
215/08, 215/26, C08B
30/12, B01F 17/42,
17/50

DE 40 02 257 A 1

⑯ Aktenzeichen: P 40 02 257.9
⑯ Anmeldetag: 26. 1. 90
⑯ Offenlegungstag: 1. 8. 91

⑯ Anmelder:

Tomka, Ivan, Dr., Lenzburg, CH

⑯ Vertreter:

Ruff, M., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Beier, J., Dipl.-Ing.;
Schöndorf, J., Dipl.-Phys., Pat.-Anwälte, 7000
Stuttgart

⑯ Erfinder:

Tomka, Ivan, Dr.-Chem., Lenzburg, CH; Sala, Robert,
Dipl.-Chem., Zürich, CH

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Einkapselung von Wirkstoffen mittels Stärke

⑯ Für das Einkapseln oder Beschichten eines oder mehrerer Wirkstoffe in einer oder mit einer Trägersubstanz wird als einkapselnde oder beschichtende Trägersubstanz ein Gemisch aus im wesentlichen nativer Stärke und mindestens einem die Stärke mindestens teilweise quellenden Mittel verwendet, das für die Einkapselung oder für das Beschichten zusammen mit dem Wirkstoff und mindestens einem Emulgator gemischt wird. Beim Mischen wird der gequollene Stärke mit dem Wirkstoff weiter vorzugsweise mindestens ein ölartiger Stoff zugesetzt, der mit der Stärke im wesentlichen kein homogenes Gemisch bilden kann resp. wobei keine Phasendurchmischung zwischen dem Öl und der gequollenen Stärke stattfindet. Die Mischung des Quellmittels, des Emulgators, des ölartigen Stoffes, der nativen Stärke mit dem Wirkstoff erfolgt vorzugsweise bei erhöhter Temperatur in einem Mischaggregat, wie Mischer, Kneter oder Extruder.

DE 40 02 257 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung befaßt sich mit einem Verfahren zur Einkapselung oder zum Beschichten eines oder mehrerer Wirkstoffe in einer oder mit einer Trägersubstanz, mit einem eingekapselten oder beschichteten Wirkstoff, welcher mittels einer Trägersubstanz umhüllt ist sowie mit Anwendungen der erfindungsgemäßen Verfahren.

Das Vorlegen von Wirkstoffen, wie z. B. von Pharmazeutika, Klebstoffen, Riechstoffen, Waschmittelzusätzen, Farbstoffen, Pestiziden usw., in einer weiterverarbeitungsfähigen, einer weiterverwendbaren, transportierbaren, verkaufsfähigen usw. Form ist seit langem ein zentrales Problem. Insbesondere müssen Wirkstoffe vor Umgebungseinflüssen, wie Feuchtigkeit, UV-Strahlung, mechanischer Beanspruchung usw., geschützt werden und sollten gleichzeitig gut zu dosieren und praktisch in der Handhabung sein.

Eine Vielzahl von Prozessen, Verfahren und Techniken ist bekannt, um Wirkstoffe in einer handhabbaren Form vorzulegen, wie dies entsprechend der oben angeführten Problemstellung erforderlich ist.

Bekannt ist z. B. das Herstellen von Tabletten, wo im wesentlichen feste Wirkstoffe mittels eines Verfestigungsmittels in Tablettenform gepreßt werden. Insbesondere für feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffe oder für die Feindosierung ist diese Handhabungsform ungeeignet.

Das Abpacken in kleine Beutel, beispielsweise bestehend aus Kunststoff, weist den Nachteil auf, daß die Verpackung bei Verwendung der Wirkstoffe, d. h. der Beutel, zunächst geöffnet werden muß, was insbesondere bei kleinen Beuteln sehr unpraktisch ist. Zudem entstehen Abfälle, falls der Beutel nicht mitverwendbar ist.

Von besonderem Interesse ist das Beschichten resp. Einkapseln von Wirkstoffen, wozu in letzterem Falle Kapseln oder Mikrokapseln hergestellt werden, welche mit dem Wirkstoff gefüllt werden. Die zur Herstellung dieser Kapseln resp. für deren Füllen üblichen Verfahren sind aber sehr aufwendig und teuer, so daß sie insbesondere bei relativ billigen Wirkstoffen kaum oder überhaupt nicht rentabel sind. Das Prinzip dieser Einkapselung ist bis heute im wesentlichen auf pharmazeutische Wirkstoffe reduziert, da diese Wirkstoffe relativ teuer sind und somit die Kosten des Einkapselungsprozesses nicht derart ins Gewicht fallen. Diese Technik ist auf vielfältige Art und Weise vorbeschrieben, wozu beispielsweise auf die nachfolgenden Schriften verwiesen wird.

In den EP-A-00 92 908, EP-PS-00 90 600, EP-A-01 18 240 und EP-A-03 04 401 wird die Herstellung von Kapseln mittels Spritzgießens oder Tiefziehens beschrieben, wobei zur Herstellung der Kapseln hydrophile Polymere, wie Gelatine oder Stärke, vorgeschlagen werden, die für das Verarbeiten und die Herstellung der Kapseln mittels geeigneter Prozesse mindestens teilweise in thermoplastisch verarbeitbare Form gebracht werden. Es handelt sich hier ausschließlich um die Herstellung von Kapseln größerer Art, welche erst nach deren Herstellung mit Wirksubstanzen gefüllt resp. verschlossen werden.

In der Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, Vol. 9, John Wiley & Sons, S. 724 ff., sind verschiedene Verfahren und Anwendungen sowie eine Vielzahl von Literaturzitaten über Herstellverfahren für die Herstellung von Mikrokapseln beschrieben. Dabei wird ein Wirkstoff, wie z. B. ein aktives Agens, ein Kernmate-

rial, ein Füllstoff, ein Nucleid usw., durch ein Trägermaterial, eine Beschichtung, eine Membran usw., eingekapselt. Die Größe dieser Mikrokapseln liegt zwischen 1 und 1000 µm. Die wichtigsten Anwendungsgebiete liegen beim Herstellen von kohlenstoff-freien Kopierpapieren und bei der Mikroenkapsulierung von pharmazeutischen Wirkstoffen.

Insbesondere die Verwendung der bis heute verwendeten Verfahren für die Mikroenkapsulierung ist in der Encyclopedia of Chemical Technology von Kirk-Othmer, 3rd Edition, Vol. 15, auf dem S. 487 ff. ausführlich beschrieben. In diesem Literaturzitat sei vor allem auf das Literaturregister auf den S. 492 und 493 verwiesen.

Da die Herstellung von Mikrokapseln an sich in den beiden genannten Literaturzitaten ausreichend beschrieben ist und die verschiedenen Herstellverfahren mannigfaltig und umfangreich sind, wird auf eine detaillierte Beschreibung derselben verzichtet, womit der Inhalt dieser beiden Literaturzitate hiermit vollumfänglich als Bestandteil der vorliegenden Beschreibungseinleitung zu betrachten ist.

Alle die oben vorgeschlagenen Verfahren resp. Techniken zum Herstellen von Kapseln resp. Mikrokapseln haben den gewichtigen Nachteil, daß sie sehr teuer sind und somit nur im Zusammenhang mit teuren Wirkstoffen, wie beispielsweise pharmazeutischen Produkten, überhaupt diskutabel sind. Diese Aussage wird im Literaturzitat von Kirk-Othmer auf S. 491 im letzten Abschnitt weiter erhärtet, indem hier angeführt wird, daß sog. "large scale" industrielle Verwendung der Herstellung von Mikrokapseln infolge hoher Kosten limitiert ist und somit nur im pharmazeutischen Bereich, der Medizin und einigen Spezialmärkten Zukunftsperspektiven besitzt.

Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Methode zu entwickeln, gemäß welcher Wirkstoffe und Wirksubstanzen auf einfache und billige Art und Weise eingekapselt oder beschichtet werden können, wobei vorzugsweise die für die Einkapselung oder Beschichtung verwendete Trägersubstanz ein Material umfaßt, das bei der Weiterverwendung der Wirksubstanz resp. des Wirkstoffes mitverwendet werden kann, so daß weder Abfallprodukte entstehen noch die Weiterverwendung der Wirksubstanz durch die Trägersubstanz negativ beeinflußt wird.

Diese Aufgabe wird mittels eines Verfahrens, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie insbesondere nach einem der Ansprüche 1 oder 17, gelöst.

Vorgeschlagen wird ein Verfahren zur Einkapselung oder zum Beschichten eines oder mehrerer Wirkstoffe in einer oder mit einer Trägersubstanz, indem als einkapselnde oder beschichtende Trägersubstanz ein Gemisch aus im wesentlichen nativer Stärke und mindestens einem die Stärke mindestens teilweise quellenden Mittel verwendet wird, das für die Einkapselung oder für das Beschichten zusammen mit dem Wirkstoff und mindestens einem Emulgator gemischt wird.

Dabei wird vorgeschlagen, daß das quellende Mittel mindestens eine Substanz umfaßt, wie sie im kennzeichnenden Teil eines der Ansprüche 2 bis 5 oder 9 beschrieben ist.

Die Wahl des die Stärke anquellenden oder quellenden Mittels wird vorzugsweise derart gewählt, daß die zu enkapsulierende Wirksubstanz im quellenden Mittel schwach oder schwerlich löslich ist.

Entsprechend wird bei in Wasser gut löslichen Wirksubstanzen weiter vorgeschlagen, daß beim Mischen

der im wesentlichen nativen Stärke mit dem die Stärke quellenden Mittel wenigstens teilweise Feuchtigkeit von der Stärke abgezogen wird.

Dabei kann es bevorzugt sein, daß die wenigstens teilweise gequollene Stärke bei der Enkapsulierung oder Beschichtung des Wirkstoffes weniger als 12 Gew.-% Wasser enthält, wobei dies bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsvariante des erfundungsgemäßen Verfahrens bis zur weitgehendsten Wasserfreiheit der gequollenen Stärke führen kann.

Als geeignete Quellungs- resp. Anlösemittel der Stärke haben sich insbesondere Glycerin und Aminoalkohole herausgestellt, wie sie im kennzeichnenden Teil des Anspruches 5 beansprucht sind. Dabei kann es sich bei den Aminoalkoholen um Monomere wie auch um Oligomere der angeführten Aminoalkohole handeln. Insbesondere als geeignet hat sich beispielsweise Triethanolamin erwiesen.

Wie gemäß der Erfindung vorgeschlagen wird, wird dem Gemisch aus nativer Stärke und dem quellenden Mittel weiter ein Emulgator zugesetzt. Durch die Grenzflächenaktivität reichert sich dieser Emulgator an der Oberfläche der aufgequollenen Stärke an und beeinflußt die Benetzung zwischen dem Wirkstoff und der gequollenen Stärke. Durch den Emulgator wird die vollständige Benetzung der gequollenen Stärke unterstützt, wodurch die Aufnahme der Wirksubstanz durch die Stärke resp. die Beschichtung der Wirksubstanz begünstigt wird. Vorzugsweise wird vorgeschlagen, bis zu ca. 4 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse des Emulgators, zu verwenden.

Um weiter zu gewährleisten, daß die Quellmittel-Stärkephase nicht eine zusammenhängende homogene Masse bildet, wird weiter vorgeschlagen, daß beim Mischen der gequollenen Stärke mit der Wirksubstanz weiter mindestens ein ölartiger Stoff zugesetzt wird, der mit der Stärke im wesentlichen kein homogenes Gemisch bilden kann, resp. wobei das Öl und die gequollene Stärke zwei getrennte Phasen bilden und die gequollenen Stärkekörper mit einem Ölfilm umhüllt sind oder im Öl dispergiert sind.

Bevorzugt wird vorgeschlagen, daß beim Mischen der gequollenen Stärke mit dem Wirkstoff bis zu 10 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse, von einem ölartigen Stoff zugesetzt wird, welcher sich nicht homogen mit der gequollenen Stärke mischen läßt. Dabei ist es wesentlich, daß der Wirkstoff einerseits in dieser öligen Phase nicht löslich ist, und zudem muß er durch die Quellmittel-Stärkephase besser benetzbar sein als durch die Ölphase, wodurch gewährleistet wird, daß die Stärke-Quellmittelphase den Wirkstoff umhüllt.

Ebenfalls, um die Bildung einer zusammenhängenden homogenen Masse zu verhindern, wird weiter vorgeschlagen, daß die native Stärke derart mindestens teilweise angequollen und mit dem Quellmittel gemischt wird, daß im wesentlichen eine Kornstruktur erhalten bleibt. Dies heißt beispielsweise, daß die Temperatur nicht derart hoch gewählt wird, daß die Körner aufgeschmolzen werden und eine homogene amorphe Stärkephase bilden. Andererseits darf die mechanische Beanspruchung der Körner (Scheren, Kneten, Mischen) nur so groß sein, daß der Wirkstoff in die Körner eingebracht wird, die Körner aber nicht zerstört werden. Die Strukturviskosität der Stärkekörper darf nicht eine untere Grenze unterschreiten, die in etwa bei einer Scherrate von 100 sec^{-1} bei ca. 20 Pa/sec liegt. Die gequollenen Stärkekörper können dabei bereits erhöhte

amorphe Struktur aufweisen, jedoch koagulieren die einzelnen Körner noch nicht, d. h. es entsteht noch keine homogene Schmelze. Die sog. partikuläre Phase der gequollenen Stärke muß erhalten bleiben.

So darf beispielsweise die Temperatur beim Mischen der einzelnen Komponenten bei Verwendung von 40% Glycerin als Quellmittel nicht über 170°C liegen.

Gemäß dem erfundungsgemäßen Verfahren wird weiter vorgeschlagen, daß bis zu 60 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 50 Gew.-% des Quellmittels zugesetzt wird. Damit wird gewährleistet, daß die ehemals harten nativen Körner der Stärke ausreichend aufgequollen werden und damit elastische Körner bilden, in welche sich leicht die verschiedenen Wirkstoffe einkneten lassen. Dabei ist

die Wahl der Zusatzmenge des Quellmittels stark vom gewählten Quellmittel abhängig, womit selbstverständlich auch mit weniger als 30% zugesetztem Quellmittel, wie beispielsweise von Wasser, wirkungsvoll Wirkstoffsubstanzen eingekapselt werden können. Setzt man jedoch mehr als 60% eines Quellmittels zu, so werden die Körner zu weich, so daß sie schon bei kleiner mechanischer Beanspruchung zerplatzen und das körnige, pulverige Material zu einer kompakten Masse zusammenkleben kann.

Je nach den geforderten Eigenschaften des Endproduktes, wie auch aufgrund von möglichen toxischen Eigenschaften des Quellmittels, kann es gegebenenfalls von Vorteil sein, das Quellmittel nach der Einkapselung resp. dem Beschichten wenigstens teilweise wieder abzuziehen.

Insbesondere bei der Verwendung von bis zu 10 Gew.-% Zusatz eines ölartigen Stoffes liegt die Zusatzmenge des verwendeten Emulgators, vorzugsweise bei 1 bis 2 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse.

Das erfundungsgemäße Verfahren zur Einkapselung oder zum Beschichten eines oder mehrerer Wirkstoffe in einer oder mit einer Trägersubstanz umfaßt insbesondere das Mischen einer Mischung aus 20 bis 60 Gew.-% eines Quellmittels zum Anquellen der nativen Stärke, vorzugsweise 30 bis 50 Gew.-%, von 0,1 bis 4 Gew.-% eines Emulgators, von 0 bis 10 Gew.-% eines ölartigen Stoffes, und der Rest nativer Stärke in einem Mischaggregat, wie Mischer, Kneten oder Extruder, wobei das Mischen zusammen mit dem Wirkstoff, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, erfolgt, um so ein im wesentlichen homogenes Pulver zu erzeugen, welches den eingekapselten resp. beschichteten Wirkstoff enthält. Die mechanische Agitation im Mischer, Kneten oder Extruder bei erhöhter Temperatur erfolgt, deshalb, weil der Benetzungs- und Sorptionsvorgang der gequollenen Stärke durch die Wirksubstanz infolge der hohen Viskosität der Stärke/Quellmittelphase ohne diese zusätzlichen Maßnahmen nur sehr langsam erfolgt. Der Quellprozeß ist auch bei Raumtemperatur durchführbar, wobei folgende Probleme auftauchen:

— Es dauert je nach Quellmittelgehalt bis zu 24 Stunden, bis alles Quellmittel eingezogen ist.

— Wegen schlechter Durchmischung ist die Homogenität des Produktes nicht gewährleistet (verschieden große Körner).

Dabei wird die Mischung zunächst auf eine Temperatur erwärmt, die unterhalb der Schmelztemperatur des Stärke/Quellmittelgemisches liegt. Anschließend wird die Stärke mittels des Quellmittels mindestens teilweise gequollen, worauf unter Einwirkung der mechanischen Mischagitation die gequollene Stärke den Wirkstoff ein-

hüllt resp. diesen durch Sorption aufnimmt, wobei der Emulgator und gegebenenfalls das Öl bewirken, daß statt einer zusammenhängenden Masse ein im wesentlichen homogenes Pulver entsteht.

Als Emulgatoren haben sich u. a. beispielsweise die nachfolgenden Substanzen als geeignet erwiesen:

- Lecithin,
- ein Polyoxyethylenderivat eines Sorbitanesters, wie beispielsweise Tween von der Firma ICI,
- ein Athylenoxidderivat von Zucker oder Zuckerkrester, Zuckeralkohol und/oder Zuckeralkoholester.

Als ölartiger Stoff kann beispielsweise ein Triglycerid verwendet werden.

Die Dosierung der Trägersubstanz mit dem oder den Wirkstoffen erfolgt durch die Wahl der mittleren Korngröße der verwendeten nativen Stärke und/oder dem Quellgrad der Stärke resp. dem Verhältnis von Anteil Stärke zu quellendem Mittel. Wird beispielsweise von einem nativen Stärkekorn von Mais ausgegangen, dessen mittlere Korngröße im Bereich von ca. 14 µm liegt, so kann ein derartiges Stärkekorn wesentlich schwächer mit einer Wirksubstanz "gefüllt" werden als beispielsweise ein natives Stärkekorn der Kartoffel, deren mittlere Korngröße im Bereich von ca. 35 µm liegt. Generalisiert kann ausgesagt werden, daß, je größer die mittlere Korngröße der nativen Stärke ist, von welcher ausgegangen wird, um so mehr Wirkstoff bei gleicher Schutzwirkung beschichtet werden kann. Dabei ist allerdings zu bedenken, daß größere Körner wohl größere Schutzwirkung aufweisen, jedoch die Gesamtmasse der einkapselten Wirksubstanzen weniger homogen ist.

Da die einmal einkapselten Wirksubstanzen nicht gemahlen werden können, ist es daher ebenfalls wichtig, über die Korngröße der nativen Stärke, von welcher ausgegangen wird, die Partikelgröße des schließlich einkapselten Wirkstoffes zu steuern.

Mittels der vorab beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren wird ein eingekapselter oder beschichteter Wirkstoff hergestellt, welcher mittels einer Trägersubstanz umhüllt ist, wobei die Trägersubstanz für die Einkapselung resp. Beschichtung im wesentlichen aus mindestens teilweise gequollener Stärke besteht.

Der eingekapselte oder beschichtete Wirkstoff zeichnet sich insbesondere dadurch aus, daß zu dessen Herstellung als einkapselnde oder beschichtende Trägersubstanz ein Gemisch aus im wesentlichen nativer Stärke und mindestens einem die Stärke mindestens teilweise quellenden Mittel verwendet wird, das für die Einkapselung oder für die Beschichtung zusammen mit dem Wirkstoff und mindestens einem Emulgator gemischt wird.

Die vorab beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren eignen sich insbesondere für das Einkapseln oder Beschichten von pharmazeutischen Wirkstoffen und/oder für die Herstellung von Medikamenten oder medizinischen Indikationen.

Weiter eignen sich die Verfahren für die Einkapselung oder Beschichtung von Klebstoffen, Geschmacksstoffen, Riechstoffen, Waschmitteln, Pestiziden, Herbiziden, Farbstoffen, Kunstharzzusätzen, Baustoffadditiven, Betonzusätzen und/oder Reaktanden für die Beschichtung von kohlenstoff-freien Kopierpapieren.

An dieser Stelle sei auf die Literaturzitate in bezug auf die Herstellung und Verwendung von Mikrokapseln verwiesen, welche in der Beschreibungseinleitung als

Stand der Technik angeführt worden sind und in welchen umfangreiche Anwendungen für Mikrokapseln angeführt sind. In diesem Zusammenhang sei weiter auf Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Edition, Vol. A 5, verwiesen, wo auf den S. 518 ff. ausführlich auf mögliche Additive bei der Herstellung von Beton verwiesen ist, für deren Einkapselung ebenfalls die vorab angeführten erfindungsgemäßen Verfahren geeignet sind.

10 Anschließend wird nun anhand der beigefügten 5 Beispiele der Einkapselung von Vitamin C die vorab beschriebene Erfindung näher erläutert.

Enkapselung von Vitamin C

Beispiel 1

4 kg native Kartoffelstärke werden mit 2,5 kg einer Mischung, bestehend aus den folgenden Komponenten:

- 77,6% Glycerin,
- 15,5% Triglycerin (Miglyol 812),
- 6,9% Emulgator (Tween 80 der Firma ICI),

25 mit einem Knetextruder (Firma Buss, Pratteln, Schweiz) während einer Stunde extrudiert. Der Wassergehalt der Stärke betrug dabei ca. 12%. Im Knetextruder wurden folgende Prozeßbedingungen gewählt:

- 30 — Wellentemperatur 110°C,
- Heizzone 1: 113°C,
- Heizzone 2: 116°C,
- Heizzone 3: 122°C,
- Drehzahl: 140 Umdrehungen/min,
- Leistungsaufnahme: 0,6 kw.

Als Produkt entstand ein flockiges, weißes Pulver, wobei unter dem Mikroskop deutlich einzelne Körner, welche mit Glycerin gequollen sind, zu erkennen sind.

Durch Homogenisieren im Kneten wird eine mittlere Teilchengröße von ca. 100 µm erreicht. Durch das verwendete Öl wird ein Zusammenkleben der Stärkepolymerkugeln verhindert. Als Polymer, bei welchem es sich im vorliegenden Beispiel um Kartoffelstärke handelt, können selbstverständlich auch andere Stärken verwendet werden.

Dem auf obige Weise erhaltenen Pulver wurde bei einem zweiten Durchgang im Kneten 20% Vitamin C zugegeben und mit den gleichen Parametern eingeknetet. Das Resultat ist ebenfalls unter dem Mikroskop gut zu sehen. Der größte Teil der Vitamin-C-Kristalle ist in den elastischen Körnern eingebettet. Wenn man beispielsweise die Körner flachdrückt, erkennt man unter dem Polarisationsmikroskop darin die eingebetteten Vitamin-C-Kristalle.

55 In diese elastischen Körner können auch andere Wirkstoffe eingebettet werden. Einzige Bedingung ist, daß eine gewisse Affinität des Wirkstoffes zur polaren Glycerinstärke vorhanden sein muß, d. h. der Wirkstoff muß durch die Glycerinstärkemasse benetzbar sein.

Beispiel 2

60 Gleiche Zusammensetzung wie unter 1), aber über Nacht stehengelassen (nicht extrudiert). 12 Stunden später hat man ebenfalls ein gequolnes Pulver, in welches Vitamin C eingeknetet wird. Dieser Versuch zeigt, daß die Erhöhung der Temperatur nur die Quellung be-

schleunigt, nicht aber Bedingung ist, daß die Quellung erfolgt. Das Vitamin C wird, wie im ersten Beispiel, mit dem Bußkneter eingearbeitet.

Beispiel 3

In einem Brabender Laborkneter (70 g-Batches) werden 40 g Stärke (Wassergehalt: 12%) und 25 g der Mischung von Beispiel 1) ca. 2 Minuten geknetet und anschließend 16 g (20%) Vitamin C zugegeben und weitere 2 Minuten geknetet. Das Vitamin C wird zu über 90% in die Stärkekörner eingeknetet. Weitere Versuche mit 30% bzw. 40% Vitamin C zeigen ebenfalls positive Resultate, nur der Prozentsatz an nicht eingekapseltem Vitamin C steigt langsam an.

5

10

15

Beispiel 4

16 kg native Kartoffelstärke (Wassergehalt: 5%) werden mit 10,8 kg der gleichen Mischung, wie oben in einem gleichläufigen Doppelwellenextruder bei 150°, gequollen. Diesem Pulver werden 20% Vitamin C in einem Taumelmischer zugegeben und anschließend bei 140°C nochmals extrudiert, um das Vitamin C einzukneten.

20

25

Beispiel 5

Gleiche Bedingungen wie unter Beispiel 4), nur in einem Schritt durchgeführt. Die Schneckenkonfiguration des Extruders wird so modifiziert, daß beim Einzug Stärke und Emulsion gemischt und zu Pulver gequollen werden und in der Mitte des Extruders direkt Vitamin C zugegeben wird. Am Schluß erhält man ein feines Pulver von eingekapseltem Vitamin C, welches nicht weiter nachbehandelt (Mahlen, Sieben usw.) werden muß.

30

35

Die oben angeführten Beispiele der Einkapselung von Vitamin C mittels Glycerin/Stärke dienen einzig der Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens, welche selbstverständlich, wie in der Beschreibung ausführlich offenbart, in verschiedenster Art und Weise abgeändert werden können. Wesentlich für das erfindungsgemäße Verfahren ist die Verwendung von nativer Stärke, eines die native Stärke mindestens teilweise anquellenden Quellmittels sowie eines Emulgators, wobei die Wirksubstanz durch die Quellmittel/Stärkephase benetzbar sein muß. Vorzugsweise wird weiter ein ölartiger Stoff verwendet.

40

45

Patentansprüche

50

1. Verfahren zur Einkapselung oder zum Beschichten eines oder mehrerer Wirkstoffe in einer oder mit einer Trägersubstanz, dadurch gekennzeichnet, daß als einkapselnde oder beschichtende Trägersubstanz ein Gemisch aus im wesentlichen nativer Stärke und mindestens einem die Stärke mindestens teilweise quellenden Mittel verwendet wird, das für die Einkapselung oder für das Beschichten zusammen mit dem Wirkstoff und mindestens einem Emulgator gemischt wird.

55

2. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das quellende Mittel mindestens eine Substanz umfaßt, deren Löslichkeitsparameter größer als 15 [cal 1/2 cm^{-3/2}] ist und die beim Mischen mit der Stärke deren Schmelzpunkt derart erniedrigt, daß die Schmelztemperatur der Stärke zusammen mit der Substanz unterhalb der Zerset-

60

65

zungstemperatur der Stärke liegt.

3. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das quellende Mittel im Gemisch zusammen mit der Stärke bei Temperaturen im Bereich nahe unterhalb des Schmelzpunktes des Gemisches einen Dampfdruck kleiner 1 bar aufweist.

4. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das quellende Mittel im wesentlichen aus Glycerin gebildet wird.

5. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das quellende Mittel im wesentlichen aus mindestens einem Aminoalkohol der nachfolgenden Formel gebildet wird:



mit: $x = 0, 1$ oder 2

mindestens einem $\text{R} = \text{R}_1\text{OH}$, R_2OH und/oder R_3OH , wobei R_1 , R_2 , R_3 aliphatisch oder cyclo-aliphatisch, jedoch nicht aromatisch ist, und mit $y = 1, 2, 3 \dots 100$ mit einer Molmasse < 2000 .

6. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß beim Mischen der im wesentlichen nativen Stärke mit dem die Stärke quellenden Mittel wenigstens teilweise Feuchtigkeit von der Stärke abgezogen wird.

7. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die wenigstens teilweise gequollene Stärke bei der Einkapselung oder Beschichtung des Wirkstoffes weniger als 12 Gew.-% Wasser enthält.

8. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die wenigstens teilweise gequollene Stärke im wesentlichen wasserfrei ist.

9. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1, 2, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß das quellende Mittel im wesentlichen Wasser ist.

10. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß bis zu ca. 4 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse, des Emulgators verwendet wird.

11. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß beim Mischen der gequollenen Stärke mit dem Wirkstoff weiter mindestens ein ölartiger Stoff zugesetzt wird, der mit der Stärke im wesentlichen kein homogenes Gemisch bilden kann, resp. wobei das Öl und die gequollene Stärke zwei getrennte Phasen bilden und die gequollenen Stärkepartikel individuell mit mindestens einem Ölfilm umhüllt sind oder in der Ölphase dispergiert sind.

12. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß beim Mischen der gequollenen Stärke mit dem Wirkstoff

bis zu 10 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmischung, von einem ölartigen Stoff zugemischt wird, welcher sich nicht homogen mit der gequollenen Stärke mischen läßt. 5

13. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die native Stärke derart mindestens teilweise angequollen und mit dem Quellmittel gemischt wird, daß im wesentlichen eine Kornstruktur erhalten bleibt. 10

14. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß bis zu 60 Gew.-%, vorzugsweise 30 bis 50 Gew.-%, des Quellmittels zugesetzt wird. 15

15. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Quellmittel nach der Einkapselung resp. dem Beschichten wenigstens teilweise wieder abgezogen wird. 20

16. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß 1 bis 2 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmischung, des Emulgators verwendet wird. 25

17. Verfahren zur Einkapselung oder zum Beschichten eines oder mehrerer Wirkstoffe in einer oder mit einer Trägersubstanz, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Mischung aus: 30

- 20 bis 60 Gew.-% eines Quellmittels zum Anquellen der nativen Stärke, vorzugsweise 30 bis 50 Gew.-%,
- 0,1 bis 4 Gew.-% eines Emulgators,
- 0 bis 10 Gew.-% eines ölartigen Stoffes 35 und
- der Rest native Stärke

in einem Mischaggregat, wie Mischer, Kneter oder Extruder, zusammen mit dem Wirkstoff, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, gemischt wird, um 40 ein im wesentlichen homogenes Pulver zu erzeugen, welches den eingekapselten resp. beschichteten Wirkstoff enthält.

18. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung zunächst auf eine Temperatur erwärmt wird, die unterhalb der Schmelztemperatur des Stärke/Quellmittelgemisches liegt, anschließend die Stärke mittels des Quellmittels mindestens teilweise gequollen wird, 45 worauf unter Einwirkung der mechanischen Mischagitation die gequollene Stärke den Wirkstoff einhüllt resp. diesen durch Sorption aufnimmt, wobei der Emulgator und gegebenenfalls das Öl bewirken, daß statt einer zusammenhängenden Masse 50 ein im wesentlichen homogenes Pulver entsteht.

19. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 10 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß als Emulgator mindestens eine der nachfolgenden Substanzen 55 gewählt wird:

- Lecithin,
- ein Polyoxyethylenderivat eines Sobitanesters (Tween — [®] von ICI),
- ein Äthylenoxidderivat von Zucker oder 60 Zuckester, Zuckeralkohol und/oder Zuckeralkoholester.

20. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens ei-

nem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 11 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß als ölartiger Stoff im wesentlichen mindestens ein Triglycerid verwendet wird. 5

21. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosierung der Trägersubstanz mit dem oder den Wirkstoffen durch die Wahl der mittleren Korngröße der verwendeten nativen Stärke und/oder den Quellgrad der Stärke resp. dem Verhältnis Anteil Stärke zu quellendem Mittel im Gemisch eingestellt wird. 10

22. Verfahren, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Partikelgröße der eingekapselten Wirkstoffe durch die Wahl der mittleren Korngröße der verwendeten nativen Stärke eingestellt wird. 15

23. Eingekapselter oder beschichteter Wirkstoff, welcher mittels einer Trägersubstanz umhüllt ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägersubstanz für die Einkapselung resp. Beschichtung im wesentlichen aus mindestens teilweise gequoller Stärke besteht. 20

24. Eingekapselter oder beschichteter Wirkstoff, vorzugsweise nach mindestens einem der Ansprüche, wie nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß zu dessen Herstellung als einkapselnde oder beschichtende Trägersubstanz ein Gemisch aus im wesentlichen nativer Stärke und mindestens einem die Stärke mindestens teilweise quellenden Mittel verwendet wird, das für die Einkapselung oder für das Beschichten zusammen mit dem Wirkstoff und mindestens einem Emulgator gemischt wird. 25

25. Anwendung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 22 für das Einkapseln oder Beschichten von pharmazeutischen Wirkstoffen und/oder für die Herstellung von Medikamenten oder medizinischen Indikationen. 30

26. Anwendung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 22 für die Einkapselung oder Beschichtung von Klebstoffen, Geschmacksstoffen, Riechstoffen, Waschmitteln, Pestiziden, Herbiziden, Farbstoffen, Kunstharszzusätzen, Baustoffadditiven, Betonzusätzen und/oder Reaktanden für die Beschichtung von kohlenstoff-freien Kopierpapieren. 35